LIGNE DIRECTRICE SUR LA QUALITÉ DE L'AIR INTÉRIEUR RÉSIDENTIEL : ACÉTALDÉHYDE

Contexte

L'acétaldéhyde est un liquide incolore et inflammable, à l'odeur âcre et irritante, qui est volatil à la température et à la pression ambiantes. Il est présent dans l'air intérieur et extérieur. Dans leur *Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde* (2000), Environnement Canada et Santé Canada ont conclu que l'acétaldéhyde est toxique en vertu la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) (1999)*, car il s'agit d'un agent pouvant être un cancérogène génotoxique; toutefois, une grande incertitude persiste quant aux véritables risques de cancer associés à cette substance. Depuis la parution de ce rapport, un certain nombre d'études clés ont été publiées, y compris certaines concernant le mécanisme de la cancérogenèse de l'acétaldéhyde. Par conséquent, afin de tenir compte des incertitudes liées au mécanisme de cancérogenèse de l'acétaldéhyde et déterminer plus précisément les risques pour la santé associés à l'exposition aux concentrations généralement mesurées dans les maisons canadiennes, en tenant compte des données scientifiques publiées récemment, une priorité élevée a donc été accordée à l'évaluation complète des risques pour la santé de l'acétaldéhyde et l'élaboration d'une Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel (LDQAIR) visant cette substance.

Le présent document passe en revue les recherches épidémiologiques, toxicologiques, les données exposition ainsi que les conclusions découlant d'examens complets effectués par des organisations reconnues à l'échelle internationale se consacrant à la santé et à la protection de l'environnement. Il met l'accent sur les recherches publiées après le dernier examen exhaustif et établit de nouvelles limites d'exposition de courte et longue durées dans l'air intérieur. Cette LDQAIR est destinée à fournir des limites d'exposition recommandées qui réduiraient au minimum les risques pour la santé humaine et à appuyer l'élaboration de mesures visant à limiter les émanations d'acétaldéhyde. D'après le présent document, comparativement aux nouvelles lignes directrices proposées, les concentrations mesurées dans les maisons canadiennes ne présentent pas un risque pour la santé.

Sources et exposition

L'acétaldéhyde est omniprésent dans le milieu ambiant. Les sources naturelles extérieures comprennent les processus de respiration des végétaux supérieurs et les émissions provenant des incendies de forêt. La combustion constitue une importante source anthropique d'acétaldéhyde, cette substance étant générée par la combustion incomplète de matière organique et du carburant des véhicules automobiles. Les émissions issues de la production industrielle, de l'entreposage, du transport ou de l'élimination de produits contenant de l'acétaldéhyde résiduel peuvent également contribuer aux concentrations dans l'air ambiant. L'oxydation de composés organiques volatils (COV) de source naturels ou anthropiques présents dans l'atmosphère peut engendrer la formation secondaire d'acétaldéhyde.

Comme il existe de nombreuses sources d'émission d'acétaldéhyde dans le milieu intérieur, les concentrations y sont souvent plus élevées qu'à l'extérieur. La combustion incomplète dans les foyers, les poêles à bois et la fumée secondaire du tabac ainsi que certains procédés de cuisson (notamment avec l'huile de cuisson) peuvent libérer des quantités significatives d'acétaldéhyde dans l'air intérieur. Les émissions de produits de finition intérieure (les revêtements en vinyle et les tapis, p. ex.) et de matériaux de construction en bois (les panneaux de fibre et les panneaux de particules, p. ex.) ainsi que les peintures, les teintures, les adhésifs, les produits calfeutrants et les mousses d'étanchéité peuvent également contribuer aux concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur. L'infiltration des gaz d'échappement des véhicules dans la résidence en provenance d'un garage attenant constitue une autre source d'acétaldéhyde.

Certains biens de consommation peuvent contribuer directement aux concentrations d'acétaldéhyde à l'intérieur comme les produits de consommation parfumés (p. ex., les assainisseurs d'air, les assouplisseurs liquides et les feuilles assouplissantes pour la sécheuse contenant de l'acétaldéhyde), alors que d'autres y contribuent de façon indirecte par la formation secondaire d'acétaldéhyde découlant de la réaction de l'ozone avec d'autres aérosols organiques dans l'air intérieur. Il a été établi que les concentrations élevées d'acétaldéhyde dans l'air intérieur sont liées à une densité d'occupation élevée et fort probablement causées par l'activité des occupants, dont la respiration qui libère l'acétaldéhyde produit de façon endogène.

Les concentrations médianes d'acétaldéhyde relevées en hiver et en été, entre 2005 et 2010, par les études d'exposition menées par Santé Canada dans quatre villes (Edmonton, Halifax, Regina et Windsor) se situaient entre 10,5 et 48,7 µg/m^3 (à l'intérieur), et entre 2,4 et 7,2 µg/m^3 (à l'extérieur) (Santé Canada 2010a, 2010b, 2012, 2013). Dans l'une de ces études (Windsor), des mesures de l'exposition personnelle ont également été recueillies, la médiane se situant entre 18,6 et 39,3 µg/m^3. En général, le rapport entre les concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur et l'air extérieur était systématiquement supérieur à 2,5, ce qui indique une prédominance des sources intérieures d'acétaldéhyde.

Effets sur la santé

Au cours d'études toxicologiques et d'exposition humaine en milieu contrôlé, on a examiné les effets sur la santé de l'exposition à l'acétaldéhyde, bien qu'il n'existe que très peu de données épidémiologiques liées à l'exposition à cette substance dans l'air intérieur. La présente évaluation établit la limite de l'exposition de courte durée à l'aide des résultats d'une étude d'exposition humaine en milieu contrôlé, et la limite de l'exposition de longue durée repose sur les données toxicologiques issues d'une étude sur un modèle de rongeur. Les résultats d'autres études toxicologiques et d'exposition humaine contrôlée ont engendré des données probantes.

Les données provenant des études humaines et toxicologiques permettent de conclure que les effets de l'exposition de courte et longue durées par inhalation à l'acétaldéhyde surviennent aux endroits où la substance entre en contact avec l'organisme. Les lésions tissulaires et le développement du cancer, particulièrement dans les voies respiratoires supérieures, en sont les principaux effets sur la santé.

Études chez l'humain

Dans le cadre d'études effectuées chez l'humain, l'exposition aiguë à des concentrations d'acétaldéhyde aussi faibles que 22 mg/m^3 a induit une irritation des yeux et potentialisé la bronchoconstriction après une provocation à la métacholine, et a causé une irritation du nez et de la gorge à une concentration entre 50 et 200 ppm (89 et 357 mg/m^3) (Myou et al., 1994b; Silverman, Schulte et First, 1946). Il a été établi que des concentrations plus élevées (entre 350 et 1000 mg/m^3) d'un aérosol d'acétaldéhyde provoquaient directement une bronchoconstriction chez les personnes souffrant d'asthme (Myou et al., 1993, 1994b, 1994c, 1995; Fujimura et al., 1997; Prieto et al., 2000, 2002a, 2002b) et un effet bronchoconstricteur chez celles souffrant de rhinite allergique (2240 mg/m^3) (Prieto et al., 2002b). Les données épidémiologiques liées aux effets à long terme chez l'humain proviennent d'une seule étude transversale menée auprès d'enfants d'âge scolaire (Flamant-Hulin et al., 2010) montrant une association statistiquement significative entre l'exposition à l'acétaldéhyde (mesurée dans les salles de classe) et une augmentation de l'inflammation pulmonaire chez les enfants non asthmatiques et non chez les enfants asthmatiques.

Études toxicologiques

Chez les animaux de laboratoire, l'exposition aiguë à l'acétaldéhyde a induit une irritation et une bronchoconstriction. En ce qui a trait à l'irritation sensorielle, la concentration la plus faible ayant réduit de moitié la fréquence respiratoire chez la souris était une exposition de 10 minutes à la concentration la plus faible de 2845 ppm (5080 mg/m^3) (Steinhagen et Barrow, 1984), alors qu'une exposition à une concentration d'acétaldéhyde supérieure ou égale à 25 ppm (45 mg/m^3) a augmenté la vasodilatation dans les voies respiratoires supérieures chez le rat (Stanek et al., 2001).

Dans les études animales, l'exposition de longue durée par inhalation d'acétaldéhyde a provoqué un certain nombre d'effets non néoplasiques principalement au niveau les voies respiratoires supérieures, plus particulièrement une inflammation et des lésions tissulaires (dégénérescence, hyperplasie et métaplasie). Dans les études chez le rat, l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde a provoqué des effets indésirables sur l'épithélium olfactif et respiratoire de la cavité nasale, et des lésions ont été signalées à des concentrations aussi faibles que 268 mg/m^3 et d'autres parfois dans le larynx, le pharynx et la trachée à des niveaux d'exposition généralement plus élevés (Woutersen et al., 1984, 1986; Saldiva et al., 1985; Appelman et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Cassee et al., 1996a; Cassee, Groten et Feron, 1996b; Oyama et al., 2007; Dorman et al., 2008; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982; Woutersen et al., 1984, 1986). Les tissus trachéaux et laryngés étaient plus sensibles que la cavité nasale dans les études chez le hamster, mais ces effets ont été observés à des concentrations plus élevées que celles des études chez le rat (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982), ce qui indique une différence liée à l'espèce. D'autres effets indésirables, c'est-à-dire une activité bactéricide pulmonaire réduite (Aranyi et al., 1986), une hyperréactivité accrue des voies respiratoires (Kawano et al., 2012), des effets neurologiques (Ortiz, Griffiths et Littleton, 1974; Shiohara

et al., 1985) et une altération du poids des gonades (Kruysse, Feron et Til, 1975), ont été signalés dans quelques études animales. Un retard de croissance et une mortalité ont été observés lors de l'exposition à des concentrations les plus élevées (entre 4464 et 8929 mg/m^3) (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'acétaldéhyde comme cancérogène du groupe 2B (peut-être cancérogène chez l'humain) (CIRC, 1999). Il a été établi que l'acétaldéhyde est génotoxique et mutagène, provoquant des lésions de l'ADN sous forme d'adduits à l'ADN, de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines et d'adduits plus complexes (passés en revue dans Albertini, 2013) ainsi que des effets mutagènes dans les systèmes d'essai in vitro (Environnement Canada et Santé Canada, 2000) et une étude d'inhalation in vivo menée chez des souris knockout pour l'aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2) (Kunugita et al., 2008). L'exposition chronique par inhalation a provoqué des effets cancérogènes chez le rat et le hamster à des concentrations qui ont induit des altérations tissulaires dans les voies respiratoires supérieures, avec des différences liées à l'espèce pour ce qui est des concentrations induisant des effets non néoplasiques. Chez le rat, l'exposition chronique à la concentration la plus faible (1339 mg/m^3) a produit une augmentation proportionnelle à la concentration de l'incidence des adénocarcinomes de l'épithélium olfactif et des carcinomes des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire (Woutersen et al., 1986). Chez le hamster, l'exposition chronique à une concentration d'acétaldéhyde supérieure ou égale à 2946 mg/m^3 a entraîné une importante augmentation de la fréquence des tumeurs du larynx (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Sous-populations sensibles

Des études portant sur l'exposition de courte durée de volontaires ont révélé que les asthmatiques constituent un sous-groupe sensible à l'acétaldéhyde inhalé (Myou et al., 1993; Prieto et al., 2000, 2002b). Un polymorphisme de l'ALDH2 (l'ALDH2-2, le variant non fonctionnel prévalent dans 40 à 50 % de la population asiatique, qui a une incidence considérable sur la vitesse de métabolisation de l'acétaldéhyde après la consommation d'alcool) pourrait être à l'origine d'une susceptibilité accrue à l'exposition à l'acétaldéhyde. Bien que les effets induits par le formaldéhyde aient été amplifiés dans les études chez les souris knockout pour l'ALDH2 (mais pas chez les souris de type sauvage) (Isse et al., 2005; Oyama et al., 2007, 2010), aucune différence importante n'a été relevée au niveau de l'hyperréactivité dans les études chez l'humain après l'inhalation d'un aérosol d'acétaldéhyde (Teeguarden et al., 2008).

Mécanisme de la cancérogenèse

Des éléments de preuve semblent indiquer que la cancérogenèse induite par l'acétaldéhyde dépend d'une relation non linéaire (ou avec seuil). Le profil de génotoxicité et de mutagénicité correspond à un mécanisme cancérogène cytotoxique (après prolifération) plutôt que mutagène (événement critique précoce). La formation des tumeurs serait liée à la survenue de lésions tissulaires et repose sur une saturation de la métabolisation de l'acétaldéhyde, une prolifération cellulaire accrue et une mutation se produisant dans la cavité nasale.

Les effets toxiques de l'acétaldéhyde semblent provenir en partie d'une saturation de la capacité de détoxication de l'acétaldéhyde au site de l'exposition. Les données montrent que la toxicité de l'acétaldéhyde est liée à une baisse de l'activité de l'ALDH, surtout chez les modèles de souris knockout pour l'ALDH. D'ailleurs, une réduction de la métabolisation de l'acétaldéhyde à des concentrations élevées dans les voies respiratoires supérieures semble liée à l'activité de l'ALDH. Après saturation de la capacité de métabolisation de l'acétaldéhyde, la cancérogénicité de l'acétaldéhyde semble reposer sur l'induction d'une cytotoxicité, menant à un renouvellement cellulaire accru causé par les lésions tissulaires récurrentes et leur réparation. Bien qu'aucune étude examinant l'association entre l'inhalation d'acétaldéhyde et la prolifération cellulaire dans les voies respiratoires supérieures n'ait été relevée, une prolifération cellulaire accrue au niveau de la langue, de l'épiglotte et du préestomac (soit les tissus liés à la voie d'entrée) a été signalée dans une étude chez le rat après son administration dans l'eau potable (Homann et al., 1997). De plus, il a été démontré que l'acétaldéhyde provoque des lésions à l'ADN sous forme d'adduits à l'ADN, de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines et d'adduits plus complexes. Ce type de lésions, dans certaines conditions telles que des niveaux d'exposition élevées combinées à des lésions tissulaires, provoquent des mutations.

Les principaux événements aboutissant à la formation de tumeurs ressemblent à ceux observés avec le formaldéhyde, qui, d'après la littérature scientifique, semble également induire une cancérogenèse suivant une relation non linéaire. Les similarités entre la cancérogenèse du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde

sont nombreuses, dont la structure et la toxicité des deux composés, les principaux événements critiques incluant la formation de liaisons transversales ADN-protéines, la formation de carcinomes nasaux chez les animaux en présence de concentrations fortement irritantes et nuisibles, et quelques exemples de génotoxicité in vivo.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour l'acétaldéhyde

L'établissement d'une LDQAIR se fait en deux étapes. Une concentration de référence (CRf) est d'abord déterminée en appliquant des facteurs d'incertitude aux concentrations auxquelles on observe l'effet indésirable le plus sensible. Grâce à cette approche, une ligne directrice permettant de réduire les effets potentiels sur la santé comme ceux observés dans les études toxicologiques et épidémiologiques les plus importantes liées à la qualité de l'air intérieur ainsi que dans les études d'exposition humaine en milieu contrôlé peut être établie.

En ce qui a trait à la CRf pour l'exposition de courte durée, la période d'exposition est précisée – une heure dans ce cas-ci. En ce qui concerne la CRf pour l'exposition de longue durée, l'exposition peut durer des mois, des années, voire toute la vie.

Les CRf pour les expositions de courte et de longue durées sont ensuite comparées aux mesures de l'exposition à l'air intérieur résidentiel, puis évaluées en fonction de leur faisabilité technique. Si la CRf peut être atteinte par la mise en œuvre de mesures de contrôle raisonnables, la LDQAIR est alors égale à la CRf. Si la CRf ne peut être atteinte par le recours à des technologies ou à des pratiques de gestion du risque existantes, la LDQAIR peut alors être égale à une concentration plus élevée, produisant ainsi une marge d'exposition plus faible entre la LDQAIR et la concentration à laquelle des effets sur la santé ont été observés dans des études sanitaires. Cette LDQAIR représente néanmoins une mesure de protection de la santé, tout en demeurant un objectif réalisable pour l'amélioration de la qualité de l'air intérieur lors de l'évaluation des mesures de gestion du risque.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour l'exposition de courte durée

Pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde, une étude examinant la bronchoconstriction chez des volontaires a déterminé que la concentration de provocation causant une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de 20 % (moyenne géométrique) chez des sujets asthmatiques était de 527 mg/m^3 (IC à 95 % : 142-1149 mg/m^3) après une exposition de deux minutes (Prieto et al., 2000). La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 142 mg/m^3 a été retenue comme point de départ et des facteurs d'incertitude (FI) de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) et de 10 pour tenir compte de la sensibilité accrue dans la population humaine (p. ex., les personnes souffrant d'un asthme grave, les enfants et les polymorphismes de l'ALDH) ont été appliqués. La CRf pour l'exposition de courte durée est donc égale à 1420 µg/m^3. Les études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de Santé Canada fournissent des échantillons de mesures de l'acétaldéhyde relevées sur une période de 24 heures, qui ne représentent pas une exposition aiguë ou maximale. Ces mesures indiquent clairement que le niveau d'exposition de référence pour l'exposition de courte durée est considérablement plus élevé que la plage des concentrations médianes dans l'air intérieur. Comme cette limite d'exposition est réalisable dans les habitations canadiennes, la LDQAIR proposée pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde est donc de 1420 µg/m^3.

Il est recommandé de comparer la limite d'exposition de courte durée à un échantillon d'air d'une heure.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour l'exposition de longue durée

En ce qui a trait à l'exposition chronique, le critère d'effet néoplasique traduisant la plus grande sensibilité était l'adénocarcinome de la cavité nasale chez le rat mâle, alors que la dégénérescence de l'épithélium olfactif constituait le critère d'effet non néoplasique traduisant la plus grande sensibilité chez le rat. Comme indiqué plus haut, il ressort que l'effet cancérogène de l'acétaldéhyde suit une relation non linéaire, les effets non néoplasiques précédant la réponse cancérogène. La CRf liée aux effets néoplasiques de l'acétaldéhyde repose donc sur la présence d'effets non néoplasiques. Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 89 mg/m^3 reposant sur la dégénérescence de l'épithélium olfactif du rat est retenue (Dorman et al., 2008). Une concentration équivalente chez l'homme (CEH) de 120 mg/m^3 est calculée à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur la physiologie des voies respiratoires supérieures. Cette valeur est ensuite corrigée en fonction d'une exposition continue, de sorte que la CEH corrigée est égale à 21 mg/m^3. Un FI de 75 est ensuite appliqué, qui correspond à un facteur de

2,5 pour les différences toxicodynamiques entre l'homme et l'animal, à un facteur de 10 pour la sensibilité accrue dans la population humaine et à un facteur de 3 pour l'incertitude liée à la forme de la partie inférieure de la courbe dose-réponse. La CRf pour l'exposition de longue durée est donc de 280 µg/m^3. La plage des concentrations médianes de l'acétaldéhyde mesurées au cours d'une période de 24 heures dans les habitations canadiennes dans le cadre des études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de Santé Canada variait entre 10,5 et 48,7 µg/m^3, la valeur du 95^e centile se situant entre 35,6 et 149,5 µg/m^3. Ceci indique que la concentration d'acétaldéhyde présente dans les habitations canadiennes ne dépasserait pas la CRf de 280 µg/m^3. La LDQAIR proposée pour l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde est donc de 280 µg/m^3.

La durée d'échantillonnage utilisée lors de la comparaison de la concentration mesurée d'acétaldéhyde avec la limite d'exposition de longue durée devrait être d'au moins 24 heures.

Limites d'exposition à l'acétaldéhyde en milieu résidentiel

Période d'exposition	Concentration		Effets critiques
	µg/m^3	ppb	
Courte durée (1 heure)	1420	795	Réactivité accrue des voies respiratoires chez les asthmatiques
Longue durée (24 heures)	280	157	Dégénérescence de l'épithélium olfactif de la cavité nasale du rat

Les niveaux retrouvés dans les maisons canadiennes sont bien de dessous des limites d'exposition de courte et de longue durée et, par conséquent, ne représentent pas un risque pour la santé.

Les stratégies de réduction de l'exposition à l'acétaldéhyde comprennent le contrôle des émissions des appareils de combustion et des produits du tabac dans l'air intérieur. Ces mesures de contrôle sont les suivantes :

- Ne fumez pas dans la maison.
- Installez et entretenez correctement les appareils de combustion utilisés pour le chauffage (p. ex., les fournaises à gaz ou au mazout, les poêles à bois et les chauffe-eau au gaz) et veillez à ce que les gaz d'échappement soient évacués vers l'extérieur.
- Utilisez une hotte de cuisinière à la plus haute intensité en cuisinant avec une cuisinière à gaz et assurez-vous qu'elle a une sortie à l'extérieur, et servez-vous de préférence des brûleurs arrière.
- Assurez-vous de bien aérer la pièce dans laquelle vous utilisez des biens de consommation tels que les peintures, les adhésifs, les revêtements intérieurs, les lubrifiants, les encres, les dissolvants à ongles et les parfums, ainsi que de suivre toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes. Dans la mesure du possible, ces produits devraient être conservés dans des contenants bien scellés ou entreposés dans des pièces non occupées de l'habitation qui ne sont pas raccordées au système de ventilation.
- Éliminez les fuites en provenance d'un garage attenant et assurez-vous de maintenir une bonne étanchéité entre la maison et le garage, particulièrement celle d'une porte mitoyenne.
- Assurez-vous de bien aérer la pièce dans laquelle vous entreprenez des rénovations, y compris la pose d'un tapis ou d'un revêtement en vinyle et des travaux de peinture, ainsi que de suivre toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes.

La mise en œuvre de ces stratégies permettra de réduire l'exposition à l'acétaldéhyde ainsi qu'à d'autres contaminants de l'air intérieur, particulièrement ceux présents dans les gaz de combustion et les biens de consommation (d'autres COV, p. ex.).

Références

Albertini, R.J. (2013) Vinyl acetate monomer (VAM) genotoxicity profile: Relevance for carcinogenicity. *Critical reviews in toxicology,* **43**(8), 671-706.

Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hooftman, R.N. et Notten, W.R. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *Journal of Applied Toxicology,* **6**(5), 331-336.

Aranyi, C., O'Shea, W.J., Graham, J. et Miller, F.J. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundamental and Applied Toxicology,* **6**(4), 713-720.

Cassee, F.R., Arts, J.H.E., Groten, J.P. et Feron, V.J. (1996a) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde,

acrolein, and acetaldehyde in rats. *Archives of Toxicology,* **70**(6), 329-337.
Cassee, F.R., Groten, J.P. et Feron, V.J. (1996b) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundamental and Applied Toxicology,* **29**(2), 208-218.

CIRC. (1999) Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Summary of Data Reported and Evaluation; *Centre international de recherché sur le cancer,* **Vol 71** Organisation mondiale de la santé;, Lyon, France. Disponible en anglais seulement.

Dorman, D.C., Struve, M.F., Wong, B.A., Gross, E.A., Parkinson, C., Willson, G.A., Tan, Y.-., Campbell, J.L., Teeguarden, J.G., Clewell III, H.J. et Andersen, M.E. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhalation toxicology,* **20**(3), 245-256.

Environnement Canada et Santé Canada. (2000) Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde; Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, Canada.

Feron, V.J. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Progress in experimental tumor research.,* **24**(1), 162-176.

Feron, V.J., Kruysse, A. et Woutersen, R.A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology,* **18**(1), 13-31.

Flamant-Hulin, M., Caillaud, D., Sacco, P., Penard-Morand, C. et Annesi-Maesano, I. (2010) Air pollution and increased levels of fractional exhaled nitric oxide in children with no history of airway damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues,* **73**(4), 272-283.

Fujimura, M., Myou, S., Kamio, Y. and Matsuda, T. (1997) Inhibitory effect of indomethacin on tachyphylaxis in response to acetaldehyde-induced bronchoconstriction in patients with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology, **99**(5): 620–623.

Homann, N., Kärkkäinen, P., Koivisto, T., Nosova, T., Jokelainen, K. et Salaspuro, M. (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *Journal of the National Cancer Institute,* **89**(22), 1692-1697.

IARC. (1999) Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Summary of Data Reported and Evaluation; *International Agency for Research on Cancer,* **Vol 71**World Health Organization;, Lyon, France.

Isse, T., Oyama, T., Matsuno, K., Ogawa, M., Narai-Suzuki, R., Yamaguchi, T., Murakami, T., Kinaga, T., Uchiyama, I. et Kawamoto, T. (2005) Paired acute inhalation test reveals that acetaldehyde toxicity is higher in aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice than in wild-type mice. *Journal of Toxicological Sciences,* **30**(4), 329-337.

Kawano, T., Matsuse, H., Fukahori, S., Tsuchida, T., Nishino, T., Fukushima, C. et Kohno, S. (2012) Acetaldehyde at a low concentration synergistically exacerbates allergic airway inflammation as an endocrine-disrupting chemical and as a volatile organic compound. *Respiration,* **84**(2), 135-141.

Kruysse, A., Feron, V.J. et Til, H.P. (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Archives of Environmental Health,* **30**(9), 449-452.

Kunugita, N., Isse, T., Oyama, T., Kitagawa, K., Ogawa, M., Yamaguchi, T., Kinaga, T. et Kawamoto, T. (2008) Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde. *Journal of Toxicological Sciences,* **33**(1), 31-36.

Myou, S., Fujimura, M., Kamio, Y., Bando, T., Nakatsumi, Y. et Matsuda, T. (1995) Repeated inhalation challenge with exogenous and endogenous histamine released by acetaldehyde inhalation in asthmatic patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* **152**(2), 456-460.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Matsuda, M., Ohka, T. et Matsuda, T. (1994b) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax,* **49**(7), 644-648.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Ohka, T. et Matsuda, T. (1994c) Inhibitory effect of a selective thromboxane synthetase inhibitor, OKY- 046, on acetaldehyde-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Chest,* **106**(5), 1414-1418.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Ohka, T. et Matsuda, T. (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *American Review of Respiratory Disease,* **148**(4), 940-943.

Ortiz, A., Griffiths, P.J. et Littleton, J.M. (1974) A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence. *Journal of Pharmacy and Pharmacology,* **26**(4), 249-260.

Oyama, T., Isse, T., Ogawa, M., Muto, M., Uchiyama, I. et Kawamoto, T. (2007) Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in Aldh2 knockout mice. *Frontiers in Bioscience,* **12**(5), 1927-1934.

Oyama, T., Nagayoshi, H., Matsuda, T., Oka, M., Isse, T., Yu, H.-, Pham, T.T.P., Tanaka, M., Kagawa, N., Kaneko, K. et Kawamoto, T. (2010) Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (Aldh2-/-). *Frontiers in Bioscience - Elite,* **2 E**(4), 1344-1354.

Prieto, L., Gutiérrez, V., Cervera, A. et Liñana, J. (2002a) Airway obstruction induced by inhaled acetaldehyde in asthma: Repeatability and relationship to adenosine 5'-monophosphate responsiveness. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology,* **12**(2), 91-98.

Prieto, L., Sánchez-Toril, F., Gutiérrez, V. et Marín, M.J. (2002b) Airway responsiveness to inhaled acetaldehyde in subjects with allergic rhinitis: Relationship to methacholine responsiveness. *Respiration,* **69**(2), 129-135.

Prieto, L., Sánchez-Toril, F., Brotons, B., Soriano, S., Casan, R. et Belenguer, J.L. (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: Relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clinical and Experimental Allergy,* **30**(1), 71-78.

Saldiva, P.H., do Rio Caldeira, M.P., Massad, E., Calheiros, D.F., Cardoso, L.M., Böhm, G.M. et Saldiva, C.D. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *Journal of Applied Toxicology,* **5**(5), 288-292.

Santé Canada. (2013) Étude de la qualité de l'air intérieur à Edmonton : Sommaire des données des composés organiques volatils (COV). Santé Canada, Ottawa, Ontario. Cat. : H144-15/2013F-PDF.

Santé Canada. (2012) Étude de la qualité de l'air intérieur à Halifax (2009) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Ontario, Cat.: H129-19/2012F-PDF.

Santé Canada. (2010a) Étude de la qualité de l'air intérieur à Regina (2007) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Ontario, Cat.: H128-1/10-617F-PDF.

Santé Canada. (2010b) Étude d'évaluation de l'exposition à Windsor (2005-2006) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Cat. : H128-1/10-618F-PDF.

Shiohara, E., Tsukada, M., Chiba, S., Yamazaki, H., Nishiguchi, K., Miyamoto, R. et Nakanishi, S. (1985) Effect of chronic administration of acetaldehyde by inhalation on (Na+ + K+)-activated adenosine triphosphatase activity of rat brain membranes. *Toxicology,* **34**(4), 277-284.

Silverman, L., Schulte, H.F. et First, M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology,* **28**(6), 262-266.

Steinhagen, W.H. et Barrow, C.S. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicology and applied pharmacology,* **72**(3), 495-503.

Teeguarden, J.G., Bogdanffy, M.S., Covington, T.R., Tan, C. et Jarabek, A.M. (2008) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry. *Inhalation toxicology,* **20**(4), 375-390.

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Feron, V.J. et Van Der Heijden, C.A. (1984) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: Interim results after 15 months. *Toxicology,* **31**(2), 123-133.

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Van Garderen-Hoetmer, A. et Feron, V.J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology*, **41**(2), 213-231.

Woutersen, R.A. et Feron, V.J. (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. *Toxicology*, **47**(3), 295-305.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2017

Cat : H144-42/1-2017F-PDF
ISBN : 978-0-660-08271-4